1928

Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
SEP 8 1928

Über

Agranulocytose

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

HESSISCHEN LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU GIESSEN

vorgelegt von

WLADIMIR BOBROW

aus Riga

GIESSEN 1928.

Druck von Justus Christ, Giessen.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gieße
Referent: Geh.-Rat Professor Dr. med. Fritz Voit

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0223

In der medizinischen Klinik zu Gießen wurde ein interessanter Fall von Angina agranulocytotica beobachtet, über den genauer berichtet werden soll.

Es handelte sich um einen 18jährigen Hilfsarbeiter, der plötzlich mit heftigen Kopfschmerzen, hoher Temperatur (37,5°—40,5°), starker Mattigkeit am 9. 2. 27. in die Klinik hereinkam und angab nie Halsbeschwerden gehabt zu haben.

Die Untersuchung ergibt einige stecknadelkopf- bis erbsengroßen Petechien an der Oberlippe und Mundschleimhaut, wobei die Schleimhaut teilweise abgelöst ist. Am Zahnfleisch sind ebenfalls blutende Stellen festzustellen.

Es fehlen Symptome für die Annahme einer Angina: Tonsillen normal, keine Drüsenschwellungen. Es besteht aber Foetor ex ore. An der Haut des Halses, des Abdomens, der Brust sind ebenfalls einige Petechien wahrzunehmen. Lungen o. B. Herzgrenzen nicht verbreitet. Über dem ganzen Herzen ist ein systolisches Geräusch zu hören. Die zweiten Töne zeigen keine krankhafte Betonung. Herzaktion erregt und beschleunigt. Puls leidlich gefüllt, gut gespannt, etwas schnellend, regelmäßig, bds. 120 Schläge in der Minute. R/R 138/75 mm. Hg. Abdomen weich und gut eindrückbar. Nirgends druckschmerzhaft. Die Milzgröße ist perkutorisch nicht zu bestimmen, da überall tympanitischer Schall vorhanden ist. Nervensystem o. B. Die Blutuntersuchung am 9. 2. 27. ergibt:

Erythrocyten	1.090.000.
Leukocyten	2.400.
a) Neutrophile	34%
b) Myelocyten	10%
c) Lymphocyten	56%

In der Folge tritt eine Verschlimmerung des Zustandes ein. Die Zahnfleischblutungen werden stärker, es treten auch leichte Blutungen aus der Nase auf. Patient sieht hochgradig blaß aus, fühlt sich sehr matt und schläft dauernd. Am Herzen ist Tachycardie und kurzes systolisches Geräusch an der Spitze nachzuweisen.

Blutbefund am 15. 2. 27. ergibt:

Erythrocyten 960.000.
Hb. = Gehalt 18%

F. I. = $\frac{18}{19,2}$ kleiner als 1.

Leukocyten 1.800.

Die bakteriologische Untersuchung des Urins und diejenige des Blutes mittels des Kulturverfahrens fiel steril aus. Am 16. 2. 27. tritt plötzlich Herzkollaps ein. Auf Verabreichung von Campher und Cardiazol erfolgt sofort Besserung.

Blutbild am 17. 2. 27 ergibt:

Neutrophile Leuk. 36 %
Lymphocyten 48 %
Monocyten 16 %

Der Patient wird weiter mit Injektionen von Campher, Cardiazol und mit Collargol-Einläufen behandelt, jedoch ohne Erfolg. Am 21. 2. 27 tritt notorische Unruhe auf, der der Exitus letalis in kurzem Zeitabstand folgt.

Die Sektion ergibt ausgedehnte Blutungen im Pharynx, Larynx und oberen Teilen der Trachea, sodann diffuse subpleurale Blutungen, die besonders stark an beiden Unterlappen, weniger stark am linken Oberlappen und fast gar nicht am rechten Ober- und Mittellappen vorhanden sind. Die Blutungen setzen sich in mäßigem Grade ins Lungengewebe fort. Auf dem Durchschnitt ist das Gewebe lufthaltig, hier und da vereinzelte Blutungen.

Die Schleimhaut der Hauptbronchien ist gerötet und geschwollen. Der Befund in der Mundhöhle, der für uns von besonderer Bedeutung ist, sei hier ausführlich wiedergegeben: die linke Tonsille ist wallnußgroß und von ziemlich derber Beschaffenheit. Das ganze Tonsillargewebe ist äußerlich gut erhalten, nur sieht man nach der Uvula zu gerichtet einen etwa linsengroßen mit grauroten necrotischen Gewebe gefüllten Defekt, der auf dem Durchschnitt die Verbindung mit einem etwa erbsengroßen in der Tiefe liegenden Herd erkennen läßt. Dieser ist im Zentrum von schmutziger Farbe und von Blutungen durchsetzt.

Die rechte Tonsille ist etwas über mandelgroß und zerklüftet, sonst o. B. Im großen und ganzen ist die Schleimhaut des Rachens gerötet und von größeren und kleineren Blutungen durchsetzt.

Die Schleimhaut des Pharynx und Kehlkopfes zeigt ebenfalls die schon erwähnten Blutungen, die sich diffus in den oberen Teil der Trachea fortsetzen, sonst ist die Schleimhaut der Trachea blaß. Die Schleimhaut der Speiseröhre ist gleichfalls blaß, sonst keine Veränderungen.

Die Bauchhöhle zeigt wenig geblähte Darmschlingen, die, wie auch das große Netz, sehr blaß sind. In den serösen Häuten zahlreiche Blutungen. Im Magen findet sich zahlreiches kaffeesatzartiges Blut. Die Magenschleimhaut ist geschwollen, ziemlich blaß und zeigt kleinste Erosionen. Duodenalschleimhaut ist gallig gefärbt. Die Schleimhaut von Dick- und Dünndarm und Wurmfortsatz ist blaß; im ganzen Darm feinste Blutungen.

Die Milz ist nicht vergrößert, ziemlich fest; auf dem Durchschnitt deutliche Trabekelzeichnung, weniger deutlich Follikelzeichnung. Milzpulpa etwas abstreichbar. Pankreas, Leber, Nebennieren und Nieren bieten keine besonderen Veränderungen. Die Schleimhaut der Harnblase sehr blaß. Das Knochenmark des rechten Oberschenkels ist gelb, nur in der Nähe der ursprünglichen Epiphysenlinie etwas rot.

Die mikroskopische Untersuchung der Formelemente des Knochenmarkes ist nicht gemacht worden.

Es sei noch erwähnt, daß Blutungen an verschiedenen Stellen der Dura mater nachgewiesen sind. Das Gehirn, das auf dem Durchschnitt eine deutliche Mark- und Rindenzeichnung aufweist, ist von etwa punktförmigen Blutungen durchsetzt.

Auch das Kleinhirn, die Brücke und das verlängerte Mark zeigen vereinzelte punktförmige Blutungen.

Epikrise.

Wie bei den übrigen Fällen ist der plötzliche Beginn der Erkrankung mit heftigen Kopfschmerzen, hoher Temperatur und ausgesprochener Mattigkeit durchaus charakteristisch. Was wir aber dabei vermissen, ist das Fehlen jeglicher Halsbeschwerden und jeder, während des Lebens nachweisbaren Veränderung im Rachen. Die Tonsillen zeigten normale Größe, keine Rötung, keinen Belag, es bestand keine Drüsenschwellung.

Der in der Tiefe liegende Herd hatte zu keiner Vergrößerung der Tonsille und zu keiner sichtbaren Veränderung an der Oberfläche geführt.

Daß der Patient keine Schmerzen äußerte, muß wohl durch seinen elenden Allgemeinzustand zu erklären sein.

Betrachten wir das Blutbild, so ist die hochgradige Anämie bei einer gleichzeitig vorhandenen starken Verminderung der Leukocyten bemerkenswert. Während die Erythrocytenzahl im Durchschnitt nicht über eine Million hinausging, sank der Leucocytengehalt des Blutes am 15. 2. 27 auf 1800 in cmm. Der F. I. betrug bei einem Hb.-Gehalt von 18 % und bei einer Erythrocytenzahl von 960000 in cmm. 18 : 19,2, war also kleiner als 1.

Die Auszählung der weißen Blutkörperchen drei Tage ante exitum ergab folgendes Resultat:

neutrophile Leukocyten	36 %
Lymphocyten	48 %
Monocyten	16 %

Auch die früheren Zählungen ergaben keine wesentlichen Veränderungen in den Prozentzahlen der einzelnen weißen Blutelemente, nur mit dem Unterschied, daß noch außerdem 10 % Myelocyten eine Woche vor der letzten Zählung nachgewiesen werden konnten.

Bei einer hochgradigen Herabsetzung der Leukocytenzahl im allgemeinen ⟨1800 in cmm⟩ ist die um mehr als die Hälfte vermehrte Menge der Lymphocyten und die stark verminderte An-

zahl der neutrophilen Elemente beachtenswert. Die Monocytenzahl ist etwas vermehrt (10%).

Eine Zunahme der Monocyten wird sonst nicht überall erwähnt, so daß ihr keine Bedeutung in der Beurteilung des Krankheitsbildes der Angina agranulocytotica zukommen kann. Die Anzahl der Lymphocyten in unserem Falle erreicht nicht diejenige Maximalhöhe, wie das bei den anderen Fällen der Fall ist, ebenso ist auch der Prozentgehalt der neutrophilen Leukocyten bei uns viel höher.

Unser Fall weicht demnach insofern von den meisten anderen im Schrifttum beschriebenen Fällen ab, als einerseits die fast absolute Verdrängung der granulierten Elemente durch die Lymphocyten fehlt und andererseits Schleimhautblutungen bestehen. Doch haben auch Lauter und Rotter je einen Fall von Agranulocytose mit hämorrhagischer Diathese beschrieben. Weiterhin fehlen in unserem Falle Ulcerationen und Necrosen der Schleimhäute, die zu den häufigeren Symptomen der Angina agranulocytotica gehören (Fälle von Friedemann, Elkeles, Leon, Rotter).

Hämorrhagische Diathesen werden bei Angina agranulocytotica mehrfach beschrieben, so, wie schon erwähnt, von Rotter und Lauter. Regelmäßig treten Schleimhautnecrosen auf. Leon hat sie in keinem der von ihr beschriebenen Fällen vermißt. Auch in unserem Falle fanden sich einzelne necrotische Bezirke an der Schleimhaut der Oberlippe und an der linken Tonsille.

Strümpell erwähnt in seinem Lehrbuch, daß es einzelne Fälle septischer Infektionen mit ausgesprochener Leukopenie gibt. Er meint, daß gerade in schweren und tödlich verlaufenden Fällen die Schädigung des Knochenmarkes so stark sei, daß es zu keiner Leucocytose komme. In Anlehnung an Stümpell neigen auch wir in unserem Falle zur Annahme einer septischen Infektion als auslösende Ursache, der die hochgradige Schädigung des granulopoetischen Systems des Knochenmarkes zuzuschreiben wäre.

Für das Bestehen einer primären Sepsis sprechen auch die im Krankheitsverlaufe aufgetretenen Hautabscesse und subkutanen Blutungen. Das negative Resultat der bakteriologischen Untersuchung des Blutes an sich kann nicht gegen diese Auffassung sprechen. Das Atypische in unserem Falle hindert uns u. E.

nicht, denselben in das Krankheitsbild der Angina agranulocytotica einzureihen, da ja nicht das Einzelsymptom in seiner Besonderheit, als vielmehr der ganze Komplex der Krankheitserscheinungen wie sie sich zu Beginn und im Verlaufe der Krankheit gestalteten, für die Diagnose maßgebend ist.

Das Krankheitsbild der »Angina agranulocytotica« ist erst seit den letzten 20 Jahren bekannt und in noch wenig zahlreichen Fällen beschrieben.

Das Charakteristische an diesem Krankheitsbilde ist, wie die Bezeichnung sagt, die stark verminderte Zahl der granulierten weißen Blutzellen.

Als erster beschrieb Türk im Jahre 1907 zwei Fälle, bei denen die starke Verminderung der Granulocyten im Vordergrund stand. Im ersten Falle handelte es sich um eine 45jährige Hilfsarbeiterin, bei der sämtliche klinische Symptome einer Sepsis nachgewiesen werden konnten. Auffallend am klinischen Befund war jedoch die starke Verminderung der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten und die enorme Vermehrung der Lymphocyten (90%). Am Halse und beiderseits unter dem Kiefer waren mehrere erbsen- bis bohnengroße Drüsen zu tasten, ebenso in beiden Achsenhöhlen und Leistenbeugen.

Aus dem von einem embolischen Herde der Haut entnommenen Inhalt ließ sich Staphylococcus pyogenes aureus züchten.

Nach einem dreitägigen Krankheitsverlauf der mit hohem konstanten Fieber, mit verschlechtertem Allgemeinbefinden, mit Hautinfiltraten und Blutungen einherging, erfolgte unter zunehmender Herzschwäche der Exitus.

Türk war zuerst geneigt, eine primäre Staphylococcensepsis anzunehmen, wobei er die auffallende Leukopenie als ein im Gefolge mancher Infektionen, wie auch septischer Erkrankungen beobachtete seltene Erscheinung zu erklären suchte. Was aber dem widersprach, war der bei infektiösen Leukopenien noch nie beobachtete, fast völliger Granulocytenschwund. Nur in ganz vereinzelten Fällen war vorher ein so vollständiger Granulocytenschwund bei akuten Lymphomatosen beobachtet worden. Über einen solchen Fall wurde im Jahre 1904 von Schwarz berichtet.

Es fanden sich im Blutpräparat ausschließlich Lymphocyten und Schwarz ist zu der Annahme geneigt, daß eine Schädigung des Knochenmarks vorgelegen habe, die auf eine Wucherung des lymphatischen Apparates zurückzuführen sei. Türk schloß sich dieser Meinung an um so mehr, als er früher Gelegenheit hatte, zwei ähnliche Fälle akuter Lymphomatose zu beobachten, bei denen aber keine solche starke Verminderung der Granulocyten bei gleichzeitig bestehender allgemeiner Leukopenie wahrzunehmen gewesen wäre.

In Anbetracht dessen, daß die lymphoide Wucherung des Knochenmarks als einziges anatomisches Substrat für eine Verdrängung des Granulocytensystems bekannt war, neigte nun Türk zu der Annahme, daß es sich vielleicht um eine alymphämische Lymphomatose handelt, zu der sich eine Staphylococcensepsis sekundär hinzugesellt hatte. Doch konnte sich Türk zu einer völlig sicheren Diagnose nicht entscheiden, da er infolge der positiv ausgefallenen Gruber-Vidal'schen Reaktion auch an die Möglichkeit dachte, daß es sich neben der Sepsis ein uncharakteristisch verlaufender Typhus entwickelt hätte, und daß das ungewöhnliche Blutbild im Gefolge dieser beiden Infektionen zustande gekommen sei.

Die Sektion ergab das Bestehen einer Sepsis, die offenbar auf eine Angina zurückzuführen war. Die Milz war mäßig vergrößert, die Drüsenschwellungen waren geringgradig. Das Knochenmark wies keine besonderen Veränderungen auf. Der Sektionsbefund ergab keinerlei Anhaltspunkte weder für Typhus, noch für das Bestehen einer primären Lymphomatose; auffallend war aber der mikroskopische Befund des Knochenmarks. Die Markbälkchen zwischen den rundlichen Fettzellengruppen waren dürftig, die Leukocytenzahl in ihnen war gering, der Erythrocytenbildungsapparat war normal entwickelt.

Bemerkenswert war, daß unter den weißen Zellen fast ausschließlich Lymphocyten und Plasmazellen zu finden waren. Dagegen mußte man nach neutrophilen Zellen recht lange suchen. Eosinophile Zellen waren vereinzelt zu finden, Mastzellen fehlten.

Blutbild und Knochenmarkbefund zusammengenommen führten zur Überlegung, ob nicht noch vor dem Auftreten der Krankheit ein »verkümmerter und mangelhaft funktionsfähiger, ein hyperplastischer Granulocytenapparat bestand«, so daß die Kranke auf

die Infektion nicht mit einer Leukocytose reagieren konnten, da die Leistungsfähigkeit des Markes sich rasch erschöpfte. Daß der Schwund des Granulocytenapparates durch die septische Infektion verursacht sein könnte, stellt Türk in Abrede, weil dann eine »schwere Degeneration und Entdifferenzierung des Granulocytensystems, nicht aber ein spurloser Ausfall« zu erwarten gewesen wäre.

Türk meint, daß die Fälle mit verkümmertem Granulocytenapparat gar nicht so sehr selten seien. Insbesondere soll zu diesen Individuen der Typus der sog. Status lymphatikus gehören, was auch die Ursache sei, daß die betreffenden Menschen verhältnismäßig einer leichten Infektion wenig Widerstand entgegensetzen und so oft derselben erliegen.

Im zweiten Falle Türk's handelte es sich um einen 20jähr. jungen Mann, welcher mit Halsentzündung hohem Fieber (40°), Schweißausbrüchen in die Klinik am 27. 9. 06 eingeliefert wurde. Es bestand starke Schwellung und mäßige Zerklüftung der beiden Tonsillen ohne Anzeichen für Abscedierung. Beiderseits am Halse fanden sich kleine Drüsenschwellungen; ebenso über dem rechten Warzenfortsatz, linsengroße beiderseits nuchal, bis erbsengroße supraklavikular. In den Achsenhöhlen und Ellenbeugen waren gleichfalls kleine hanfkorn- und erbsengroße Drüsen zu tasten, wie auch in beiden Leistenbeugen. Milz vergrößert. Lungen und Herz o. B. Harn eiweißfrei.

Weißes Blutbild.

Gesamtleucocytenzahl	16700.
a) polymorphk. Neutr.	14,91 %
b) Mastzellen	0,27 %
c) Lymphocyten	84,2 %

Zählresultat eines Jenner-Präparates ergab folgenden Einzelbefund unter 1000 L.:

polymorph. Neutroph.	15,3 %
neutr. Myelocyten	0,2 %
Eosinophile	0,1 %
Mastzellen	0,2 %
	15,8 %

Normal aussehende Lymph.	6,2 %
Vergr. und atypisch. „	62,7 %
Große mononucl. „	1,1 %
Plasmazellen	1,9 %
Trümmer ungr. Leukocyten	12,3 %
	84,2 %

Auf Grund dieses Blutbildes stellte Türk die Diagnose: akute sublymphämische Lymphomatose mit einer von den Tonsillen sekundär ausgehenden Cocceninfektion.

Gegen Erwartung besserte sich im Verlaufe von 10—14 Tagen der Zustand des Patienten zusehends: Angina, Fieber und Milzschwellung gingen zurück.

Zwei Wochen nach Ablauf der akuten Krankheitserscheinungen war das weiße Blutbild folgendes:

Polymorphk. Neutr.	37,6 %
Eosinophile	1,2 %
Mastzellen	0,4 %
Lymphocyten	56,4 %
Gr. mononukl. Leuc.	3,6 %

Auch in diesem Falle nahm Türk eine durch infektiös-toxische Einflüsse zustandegekommene Schädigung des Granulocytenapparates durch eine von den Tonsillen ausgehende Coccen-infektion an. Die Diagnose einer sublymphämischen Lymphomatose ließ er fallen.

Aus diesen beiden Fällen und aus dem Fall Schwarz zog Türk folgende Schlüsse:

1. Eine Veränderung des weißen Blutbildes, die gewöhnlich auf eine Wucherung des lymphatischen Apparates zurückgeführt wird, komme ausnahmsweise auch ohne eine solche Wucherung durch Infektionskrankheiten dann zustande, wenn der Granulocyten-apparat seine Reaktionsfähigkeit mehr oder minder vollkommen eingebüßt hat; es ist denkbar, daß der Granulocytenapparat sich von früher her in einem Zustande von Hypoplasie befunden hat.

Infolge des Versagens des Granulocytenapparates ist es ferner denkbar, daß der lymphatische Apparat vikariierend verstärkt in Funktion tritt, wobei sich auch pathologische Lymphocytenformen, die offenbar auf dieselbe Noxe, die den Granulocytenapparat geschädigt hat, zurückzuführen sind, im Blute finden.

2. Ein geschädigter, funktionsuntüchtiger Granulocytenapparat schwächt von vornherein den Organismus, weil es keinem Zweifel unterliegt, daß die Granulocyten bei der Bekämpfung chemischer und infektiöser Noxen als Abwehrkräfte eine wichtige Rolle spielen. Nur so ist es zu erklären, daß Infektionen, die von einem normalen Organismus leicht überstanden werden, für solche Kranke einen verhängnisvollen Ausgang nehmen können.

3. Ein Teil der Fälle infektiöser Erkrankungen, die statt mit einer neutrophilen Leukocytose ausnahmsweise mit einer ausgesprochenen Leukopenie reagieren, gehören zum Bilde der von Türk beschriebenen Fälle.

4. Die enorm verminderte Widerstandskraft des sog. Status lymphatikus beruht in der Hauptsache auf der Verkümmerung des Granulocytenapparates; dafür spricht der Umstand, daß dem Status lymphatikus häufig Rachitiker angehören und die Rachitis eine Schädigung des Knochenmarkes verursacht.

5. Es ist nicht anzunehmen, daß die bei vielen Infektionskrankheiten regelmäßig auftretende Leukopenie etwas mit einer Hypoplasie zu tun hat, sondern es liegt nur eine specifische Einwirkung der Infektion vor, der zufolge ein vermehrter Übertritt der Granulocyten ins Blut verhindert wird.

Türk kann die Vorstellung von Arneth nicht teilen, wonach die Leukopenie in solchen Fällen auf den übermäßigen Verbrauch der Neutrophilen in der Zirkulation zurückzuführen sei, dem das Markgewebe durch Neubildung nicht nachzukommen vermöge. Daß dies nicht der Fall sei, suchte Türk an Hand eines Beispieles zu beweisen, wo es sich um eine Patientin handelte, die an Typhus abdom. erkrankte, dem sich sekundär eine Sepsis anschloß. Während in der ersten Krankheitsperiode die Leukocytenzahl 4700 in cmm. war, kam es in der später auftretenden septischen Komplikation zu einer Steigerung derselben bis 39000 in cmm. und kurz vor dem Tode erreichte sie die stattliche Höhe von 71000 in cmm.

Daraus folge, daß von einer Schädigung des Granulocytenapparates durch den Typhus keine Rede sein könne.

Wir sind mit Absicht auf die von Türk beschriebene Fälle ausführlich eingegangen, weil sie gewissermaßen die Grundlage für die sich später herausgebildete klinische Beurteilung des Krankheitsbildes der »Angina agranulocytotica« bilden, obzwar vieles in dem Aufsatz von Türk wegen der Unvollkommenheit der klinischen Untersuchungsmethoden nur noch ein rein historisches Interesse beanspruchen dürfte.

Aus den Türk'schen Fällen geht aber bereits hervor, in welch engerem Zusammenhang sich hier die Angina mit dem weißen Blutbilde befindet. Ob dieser Zusammenhang von der Art ist, daß die im Gefolge der Angina auftretende Sepsis den, wie Türk meinte, an sich hypoplastischen Granulocytenapparat derart schädige, daß ein vollkommener Funktionsausfall desselben resultiere, wie es durch das klinische Bild der Agranulocytose in Erscheinung tritt, bedarf noch der Klärung.

Die hier beigefügte Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die in der Literatur beschriebenen Fälle von »Angina agranulocytotica«.

Von den 50 (unser Fall eingeschlossen) Fällen gehört die überwiegende Mehrzahl zum weiblichen Geschlecht und zwar ist die Zahl derselben gleich 32, d. h. 64%, der Rest sind Männer, gleich 18, d. h. 36%.

Demnach scheint die Krankheit das weibliche Geschlecht häufiger zu befallen als das männliche.

Betrachten wir das Lebensalter der Erkrankten, so finden wir, daß das vorgerücktere Alter häufiger befallen wird, als jugendliche Individuen.

Die Krankheit zeigt eine enorme Sterblichkeit. Nur 4 von den 50 Fällen kamen mit dem Leben davon.

Der Beginn und der Verlauf der Krankheit sind überaus charakteristisch. Mit hohem Fieber (bis 40,5°), bisweilen mit Schüttelfrösten, mit Halsbeschwerden, bei schlechtem Allgemeinbefinden plötzlich einsetzend, entspricht der Beginn den Erscheinungen, wie wir sie bei anderen schweren Infektionen sehen.

Die Angina entwickelt sich bei meist kontinuierlich hochbleibender Temperatur rasch und zeigt rapid fortschreitende Nek-

rotisierung der Tonsillen. Bei Frauen sind auch oberflächliche Ulcerationen der Vaginalschleimhaut beobachtet worden.

Neben der nekrotisierenden Angina ist der Blutbefund das auffallendste Symptom, charakterisiert durch einen hohen Prozentsatz der Lymphocyten (90—100%) und einen hochgradigen Schwund der Granulocyten, die in vielen Fällen gänzlich verschwinden.

Die Tabelle 2 gibt Aufschluß über das Blutbild der einzelnen beschriebenen Fälle.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes ergab in 7 Fällen Streptococcen, in 3 Fällen Bakt. coli, je ein Fall Bakt. coli + Strept., Bakt. pyocyaneus und Staphylococcus pyogenes aureus; in allen übrigen Fällen war das Resultat negativ.

So uneinheitlich der Blutbefund in allen 50 Fällen ist, so gestattet doch die erhebliche Vermehrung der Lymphocyten bei gleichzeitiger enormer Verminderung der Granulocyten und dem Fehlen einer Leukocytose und einer lymphocytären Organinfiltration den Schluß, daß es sich hier um ein von der aleukämischen Form der akuten Leukämien abweichendes Blutbild handelt.

Bereits Friedemann wies in dieser Hinsicht auf ein differentialdiagnostisches Merkmal hin, das für die Unterscheidung zwischen einer aleukämischen Leukämie und einer Angina agranulocytotica besonders zu beachten sind. Das ist das Auftreten von zahlreichen Myeloblasten im Blut, die bei der Angina agranulocytotica fehlen. Freilich kann in solchen Fällen die Unterscheidung zwischen Myeloblasten und großen Lymphocyten recht schwierig sein.

Nach Friedemann gehört eine myeloische Metaplasie de Milz nicht zum Bilde der Angina agranulocytotica, was Zadek in Abrede stellt, der eine solche in einigen seiner Fälle nachweisen konnte.

Nach Leon ist das Fehlen einer hämorrhagischen Diathese, einer Leukocytose und eines lymphocytären Organinfiltrates differentialdiagnostisch gegen die Aleukämie zu verwenden. Das Fehlen einer hämorrhagischen Diathese wird von manchen als differentialdiagnostisches Moment für das Bestehen einer Agranulocytose angesehen. Dies ist aber nicht richtig, denn in einem Fall von Lauter, in drei Fällen von Zadek, in einem Fall von Rotter und auch in unserem eigenen Fall wurden ausgiebige Haut- oder Schleimhautblutungen beobachtet.

Die Ätiologie und Pathogenese der Angina agranulocytotica ist noch sehr umstritten.

Türk, auf dessen Auffassung bereits hingewiesen wurde, war der Meinung, daß es sich um eine von konstitutionell präformierte Hypoplasie des Granulocytenapparates handle, der durch eine hinzutretende Sepsis in seiner Funktion derart geschädigt werde, daß eine Agranulocytose mit einer vikariierenden Vermehrung der Lymphocyten daraus hervorgehe.

Friedemann vertritt den Standpunkt, daß die schwere Schädigung des Granulocytensystems erst durch den Infekt herbeigeführt werde; dafür spreche der Umstand, daß in den günstig verlaufenden Fällen unmittelbar mit dem Aufhören der fieberhaften Erscheinungen, das Blutbild zur Norm zurückkehre.

Leon wirft die Frage auf, ob Beziehungen der Angina agranulocytotica zu der aplastischen Anämie, zur akuten Leukämie und zu gewissen Fällen von Sepsis und ähnlichen Affektionen bei Grippe bestehen, glaubt aber solche Beziehungen ablehnen zu müssen. Mit Schulz und Friedemann vertritt sie den Standpunkt, daß es sich »um eine durch einen eigenartigen Infekt bewirkte Schädigung des Knochenmarkes im Bereiche des Granulocytensystems handelt, in deren Zusammenhang eine deletäre Widerstandsfähigkeit wichtiger Schleimhautbezirke gegenüber bakteriellen oder sonstigen Schädlichkeiten manifest wird«.

Nach Zadek ist es denkbar, daß die Agranulocytose durch ein spezifisches Kontagium bedingt sein könne, daß das Granulocytensystem in besonderer Weise schädige. Er betont aber dabei, die einheitliche Reaktionsweise individuell disponierten Individuen, die »unter dem Einfluß irgend eines Bakteriums oder Toxins zu tiefgreifender, ab zuweilen reparationsfähiger Schädigung des Granulocytenapparates führt«.

Zadek widerspricht der Auffassung von Schulz, daß die Agranulocytose ohne Anämie und hämorrhagische Diathese einhergehe. Er hat die Beobachtung gemacht, daß sich eine »nicht unbeträchtliche hypochrome Anämie ausbildet, wenn die Krankheit nicht in wenigen Tagen letal endigt«, die in einem seiner Fälle zu 12% Hb. — und 1730000 Erythrocyten führte (s. Tab. 2 Nr. 24). Auf Grund einer seiner Fälle, der bei Beginn der Erkrankung eine deutliche Leukocytose von 13200 in cmm. ergab und eines in

Heilung übergangenen Falles, der sogar 17100 weiße Blutkörperchen bei ausgesprochener Agranulocytose aufwies (siehe Tabelle 2, Nr. 24 und 25), hält Zadek die Leukopenie nicht für ein obligates Symptom der Agranulocytose. Er meint, daß die von Schulz aufgestellte Symptomatologie nicht immer in allen Punkten zuträfe (keine Anämie, keine hämorrhagische Diathese, Leukopenie, ausschließliches Befallensein des weiblichen Geschlechts, tödlicher Verlauf). Als spezifisches konstantes Symptom erkennt er nur den eigentümlichen Granulocytenschwund und die dadurch bedingte Widerstandslosigkeit der Gewebe an, welch letzten sich klinisch durch ausgedehnte Necrosen der Schleimhäute manifestieren. Seine pathogenetischen Erörterungen faßt Zadek dahin zusammen, daß das »gemeinsame der gemachten Beobachtungen nicht in einem spezifischen Virus mit konstanten Krankheitserscheinungen wie bei einer speziellen Infektionskrankheit liegt, sondern in einer biologischen Abart individuell abnormer Reaktionsweise des Granulocytenapparates«.

Er kann keinen stichhaltigen Grund dafür finden, die Agranulocytose als selbständiges Krankheitsbild aufrecht zu erhalten, denn es gibt auch andere mannigfaltige, atypische Reaktionen des leukopoetischen Systems bei septischen Infekten, wie die von Schulz angeführte Vermehrung der Monocyten nach Angina, die ebenfalls als eine »ungewöhnliche pathogenetisch ungeklärte leukocytäre Abwähr« aufzufassen sind.

Auch bei den benignen Formen der akuten Lungentuberkulose hat Zadek ähnliche Blutbilder beobachtet, die »ohne irgend eine nachweisbare Sekundärinfektion monatelang bestanden und schließlich einem normalen Blutbilde Platz gemacht haben«. Zadek ist der Ansicht, daß die zur Zeit unklare Genese der »vielfach variablen hämatologischen Symptome« bei der Agranulocytose nicht dazu verleiten darf, eine diesen hämatologischen Differenzen entsprechende Klassifizierung von Krankheitsbildern vorzunehmen, die nach ihm »uns schöne Namen, aber keine neuen Krankheiten« bringen.

Die von Marchand, Türk und Stursberg beschriebenen Fälle von Agranulocytose mit Sepsis (Hautembolien, hämorrhagische Diathese, positive bakteriologische Resultate) glaubt er nach den autoptischen und histologischen Ergebnissen mit seinen

eigenen Krankheitsbildern durchaus in Einklang bringen zu können. Es liege auch kein Tatsachenmaterial vor für die Annahme einer auf dem Boden der Agranulocytose zustandegekommener sekundären Sepsis. Vielmehr zeigte einer seiner Fälle (Tabelle 1 und 2, Nr. 24), der mit seiner langen Dauer eine subchronische Agranulocytose darstellte, einhergehend mit sekundären Eiterungen an den Mittelohren und Brustfell bei einer allgemeinen Leukocytose, seine primäre septische Natur. Die Frage, worauf die individuelle Eigentümlichkeit der Alteration des Granulocytenapparates beruht, läßt sich nach Zadek vorläufig ebensowenig beantworten, wie die über die Ursachen der Schädigung des leukopoetischen Systems bei gewissen Formen der akuten Leukämie, die, wie Zadek vermutet, mit der Agranulocytose einen septischen Infekt gemeinsam haben. Er spricht die Vermutung aus, daß die isolierte Beteiligung des Grenulocytenapparates vielleicht im Zusammenhang stehe mit der während des Krieges und Nachkriegsperiode beobachtete Zunahme der septischen Infektionen überhaupt, und daß dabei die abnorme Reaktion des hämatopoetischen Apparates bei der vorhandenen Neigung zu relativen Lymphocytosen eine Rolle spiele.

Sämtliche pathogenetischen Erörterungen stützen sich auf den von den einzelnen Autoren beschriebenen eigenen Fällen, die wegen der Mannigfaltigkeit ihrer klinischen Symptome noch vorläufig nicht gestatten, einen einheitlichen Standpunkt in der Frage der Pathogenese und Ätiologie der Angina agranulocytotica einzuhalten.

Leider läßt die geringe Anzahl der zur Beobachtung und zur Beschreibung gelangten Fälle noch nicht zu, sich für das Für oder Wider dieser Standpunkte zu erklären.

Zum Schluß obliegt mir noch die angenehme Pflicht, dem Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. med. Fritz Voit für die Überlassung des Materials und gerne dargebotene Unterstützung und Anleitung bei Bearbeitung des Themas meinen verbindlichsten Dank abzustatten.

Tabelle I

Verzeichnis der Fälle.

Lfde. Nr.	Beschrieben von	im Jahre	Geschlecht	Alter	Krankheitsausgang
1.	Türk	1907	w.	45	†
2.	„	„	m.	20	geh.
3.	Stursberg	1912	m.	8	†
4.	„	„	m.	41	†
5.	Friedemann	1923	w.	47	†
6.	„	„	w.	63	†
7.	„	„	w.	22	†
8.	„	„	w.	57	†
9.	Bantz	„	w.	56	†
10.	„	„	w.	—	†
11.	Elkeles	1924	w.	57	†
12.	„	„	w.	40	†
13.	Bantz	1925	m.	4,5	†
14.	„	„	w.	37	†
15.	„	„	w.	47	†
16.	Lauter	„	w.	28	†
17.	„	„	w.	26	geh.
18.	Leon	„	w.	38	†
19.	Petri	„	w.	43	†
20.	Ehrmann und Preuß	„	m.	44	geh.
21.	Zadek	„	w.	44	†
22.	„	„	w.	45	†
23.	„	„	w.	47	†
24.	„	„	m.	22	†
25.	„	„	m.	20	geh.
26.	Rotter	„	w.	52	†
27.	„	„	w.	54	†
28.	„	„	m.	50	†
29.	„	„	w.	67	†
30.	„	„	m.	11	†
31.	„	„	w.	18	†
32.	Pfab	„	m.	31	†
33.	Schulz und Jakobowitz	„	w.	42	†
34.	„ „	„	w.	51	†
35.	„ „	„	w.	54	†
36.	„ „	„	m.	30	†
37.	„ „	„	m.	23	†
38.	Friedemann	1926	w.	30	†
39.	Jaffè	„	w.	36	†
40.	Schaefer	„	w.	50	†
41.	„	„	w.	46	†
42.	„	„	m.	48	†
43.	„	„	m.	56	†
44.	Hirsch	1927	w.	25	†
45.	„	„	m.	47	†
46.	„	„	m.	64	†
47.	„	„	w.	29	†
48.	„	„	w.	26	†
49.	„	„	m.	60	†
50.	Eigener Fall	„	m.	18	†

Tabelle II

Lfd. Nr.	Erythr. in Mill.	Thromb. in Taus.	Leuko-cyten	Granulo-cyten	Mono-cyten	Lympho-cyten	Blut-aussaat	Hb.-Gehalt
1.						90 %	Staphyl.	92 %
2.			16 700	14,91 %		84,2 %		
3.	2,0		507	3,5 %		90,9 %	Strept.	
4.	Norm.		900			98 %	Strept.	
5.	2,5	200	800	2 %		84 %		45 %
6.			400			vereinzelt	B. pyoc.	
7.	4,7	300	700			95 %		65 %
8.			5300	12 %	6 %	82 %		
9.	1,55		900	2 %		72 %		43 %
10.	2,52		1400	0		92 %		43 %
11.	3,5	180	1000	2 %	24 %	74 %		
12.			0				Strept.	
13.			2300			100 %		35 %
14.			500			100 %		85 %
15.	3,9		4700	7 %		93 %		70 %
16.	2,0	200	900			98 %	Strept.	
17.	3,0	300	800			98 %	Strept.	50 %
18.	Norm.		700	12 %	24 %	64 %		74 %
19.	4,9		1200		9 %	91 %		
20.	Norm.	251	4200	0,4 %	5,6 %	92 %		86 %
21.	4,98	199	900		9 %	91 %		
22.			2000	0				
23.	2,5	950	1000	4 %		86 %		
24.	1,73	4,8!	13 200	⟨ante exitum 900⟩		98 %		12 %
25.	4,9		17 100		2 %	86 %		
26.	4,4		600	2 %	5 %	93 %	B. coli.	
27.			670		14 %	82 %		
28.	4,5		1250		28 %	68 %	Strept.	
29.			2300			99 %	Strept.	
30.	1,8	5,0!	1600		7 %	91 %	B. coli.	
31.	1,78	6,0!	750	25 %	2 %	73 %	B. cl.+Str.	
32.	Norm.		1150	6 %		94 %		
33.	5,7	Normal	1300	0	18 %	73 %		
34.	4,3		500	0	12 %	80 %	B. coli.	80 %
35.		Normal	670	0	10 %	84 %		
36.	Norm.		1250	0	28 %	68 %		Normal
37.		Normal	300	5 %	17,5 %	52 %		
38.						100 %		
39.	3,72		800			100 %		70 %
40.	4,1	150	1350	3 %		97 %		61 %
41.	4,27		3850		0,5 %	99,5 %		75 %
42.	4,54		2200	12 %		85 %		80 %
43.	5,08		1400	1 %	1 %	98 %		70 %
44.	0,74		2850	4 %		90 %		15 %
45.			1450	fast keine!				
46.	4,06		2950	1 %	24 %	34 %		79 %
47.	1,2		3400		Einige	75 %		
48.	1,67		3500	2 %	3 %	60 %		30 %
49.	2,0		700	0,5 %	4,5 %	78 %		35 %
50.	0,96		1800	36 %	16 %	48 %		18 %

Literaturangabe.

Türk: Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulocytensystems. Wiener klin. Wochenschrift 1907.

Stursberg: Zur Differentialdiagnose zwischen akuter Leukämie und Sepsis, mit besonderer Berücksichtigung der Sepsis bei Verkümmerung des Granulocytensystems. Medizinische Klinik. 1912.

Friedemann: Über Angina agranulocytotica. Medizinische Klinik. 1923.

Schulz: Verein für innere Medizin. Deutsche med. Wochenschrift. 1922.

Bantz: Leukämieartige Zustandsbilder mit dem Blutbefund einer extremen Leukopenie. Medizinische Klinik. 1923.

Elkeles: Krankheitsbild der Angina agranulocytotica. Mediz. Klinik. 1924.

Lauter: Septische Angina, mit Agranulocytose einhergehend. Med. Klin. 1924.

Leon: Über gangränescierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems. Archiv für klinische Medizin. Band 143. 1924.

Petri: Über schwere Veränderungen des gesamten Verdauungstraktus bei sog. Agranulocytose. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1924.

Ehrmann und Preuß: Über Leukopenie und Schwund der Granulocyten bei Sepsis (Agranulocytose). Klinische Wochenschrift. 1925.

Zadek: Zur Frage der »Agranulocytose«. Medizinische Klinik. 1925.

Rotter: Beitrag zur Anatomie der agranulocytotischer Erkrankungen. Virchov-Archiv. 1925.

Bantz: Beitrag zur Frage der »Agranulocytose«. Münch. med. Woch. 1925.

Schulz und Jakobowitz: Die Agranulocytose. Med. Klinik. 1925.

Friedemann: Über Angina agranulocytotica. Zeitschrift für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten. Band 13. 1926.

Jaffé: Agranulocytärer Symptomenkomplex bei Hodkin'schen Lymphogranulom. Münchener med. Wochenschrift. 1926.

Schaefer: Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1926.

Strümpell: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. 1926.

Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919.

Hirsch: Über Angina agranulocytotica. Münch. med. Wochenschrift. 1927.

Lebenslauf.

Ich, Wladimir Bobrow, bin am 2. August 1902 in Edinburg bei Riga geboren. Im Jahre 1911 trat ich in das Rigasche Nikolai-Gymnasium ein. Während der Okkupation der Stadt Riga durch die deutschen Truppen, besuchte ich dortselbst das Deutsche Real-gymnasium. Im Jahre 1919 trat ich in das Rigasche Städtische Russische Realgymnasium ein, welches ich im Jahre 1921 nach dem Maturitätsexamen absolviert habe.

Vom SS. 1922 bis zum SS. 1927 besuchte ich die Hessische Ludwigs-Universität zu Gießen.